

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 février 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/011244 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/48

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/02570

(22) Date de dépôt international : 18 juillet 2002 (18.07.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/10108 27 juillet 2001 (27.07.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : SIMONNET,
Jean-Thierry [FR/FR]; 24, rue Léon-FRot, F-75011 Paris
(FR).

(74) Mandataire : L'OREAL; D.P.I., Emmanuelle Renard, 6,
rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING A STEROID AND A GLYCOL

(54) Titre : COMPOSITION RENFERMANT UN STEROIDE ET UN GLYCOL

(57) Abstract: The invention concerns a composition containing, in a physiologically acceptable medium, at least a steroid selected among: DHEA and a metabolic or chemical derivative thereof, characterised in that it further comprises dipropylene glycol. The dipropylene glycol enables to solubilize the steroid and prevent its recrystallization. The invention also concerns cosmetic and dermatological uses of said composition, in particular for preventing or treating time-induced or actinic skin aging symptoms.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un stéroïde choisi parmi: la DHEA et un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre le dipropylène glycol. Le dipropylène glycol permet de solubiliser le stéroïde et d'éviter sa recrystallisation. L'invention concerne également les utilisations cosmétiques et dermatologiques de cette composition, notamment pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané chronologique ou actinique.

WO 03/011244 A1

COMPOSITION RENFERMANT UN STEROÏDE ET UN GLYCOL

La présente invention se rapporte à une composition renfermant, dans un milieu
5 physiologiquement acceptable, au moins un stéroïde choisi parmi : la DHEA et un
dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en
outre le dipropylène glycol.

La DHEA, ou déhydroépiandrostérone, est un stéroïde naturel produit essentiellement
10 par les glandes corticosurrénales. Elle est connue pour sa capacité à promouvoir la
kératinisation de l'épiderme (JP-07 196 467), ou encore dans le traitement des peaux
sèches, en raison de son aptitude à augmenter la production endogène et la sécrétion
de sébum et à renforcer l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). Il a également été
15 décrit dans le brevet US-5,843,932 l'utilisation de la DHEA pour remédier à l'atrophie
du derme par inhibition de la perte de collagène et de tissu conjonctif. Il a enfin été
proposé d'utiliser le sulfate de DHEA pour traiter différents signes du vieillissement tels
que les rides, la perte d'éclat de la peau et le relâchement cutané (EP-0 723 775).

Parmi les métabolites de la DHEA, une attention particulière a été portée ces dernières
20 années à la 7 α -hydroxy DHEA. Il a en effet été démontré que ce métabolite, qui ne
possède pas l'activité hormonale de la DHEA, permettait d'augmenter la prolifération
des fibroblastes et la viabilité des kératinocytes humains et présentait des effets anti-
radicalaires (WO 98/40074). Il a également été mis en évidence sur le rat
(WO 00/28996) que la 7 α -hydroxy DHEA augmentait l'épaisseur du derme et le
25 contenu en élastine et collagène de la peau. Il a ainsi été suggéré d'utiliser ce
métabolite de DHEA pour prévenir et/ou traiter les effets néfastes des UV sur la peau,
lutter contre les rides et augmenter la fermeté et la tonicité de la peau.

On comprend donc l'intérêt qu'il peut y avoir à utiliser la DHEA et ses dérivés dans des
30 compositions cosmétiques ou dermatologiques.

Or, ces stéroïdes ne se solubilisent que difficilement dans les milieux aqueux et hydro-
alcooliques, ce qui limite leur formulation dans des compositions cosmétiques ou
dermatologiques. Ils ont ainsi tendance à recristalliser. Or, la formation de cristaux de

taille mal contrôlée résulte en une biodisponibilité médiocre de la DHEA ou de ses dérivés dans la peau. Il s'ensuit une perte d'efficacité plus ou moins importante des compositions les contenant, selon le degré de recristallisation, ce qui va à l'encontre de l'objectif recherché. En outre, cette recristallisation peut modifier la stabilité globale de ces compositions ainsi que leur aspect, ce qui peut détourner l'utilisateur de celles-ci.

Des solutions ont donc été proposées par la Demanderesse pour solubiliser la DHEA ainsi que ses précurseurs et dérivés chimiques et biologiques. Il a ainsi été suggéré d'associer la DHEA à des 2-alkyl alcanols ou alcools de Guerbet (CA-2 343 426) ou encore à des filtres UV liposolubles (FR 2 803 514).

Toutefois, pour certaines applications cosmétiques de la DHEA, ces solutions ne sont pas toujours bien adaptées. En particulier, l'utilisation de filtres UV liposolubles en relativement grande quantité (par exemple supérieure à 10% en poids) peut conduire à des problèmes d'intolérance et à un toucher relativement gras des compositions contenant la DHEA, qui n'est pas toujours souhaitable du point de vue cosmétique.

En outre, la solubilisation dans les alcools de Guerbet des dérivés les plus polaires de la DHEA ne conduit pas toujours à des résultats satisfaisants en émulsion. En effet, ces dérivés ont une capacité élevée au mûrissement dit d'Ostwald qui conduit à leur recristallisation rapide en émulsion, par transfert de ces dérivés depuis la phase grasse les contenant vers la phase aqueuse de l'émulsion.

Il subsiste donc le besoin de disposer de composés permettant de solubiliser la DHEA et ses dérivés tout en évitant leur recristallisation en émulsion et qui n'affectent pas négativement les propriétés cosmétiques, en particulier le toucher, de l'émulsion obtenue.

La Demanderesse a maintenant constaté, de façon étonnante, que ces stéroïdes pouvaient être facilement solubilisés dans certains glycols.

La présente invention a donc pour objet une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un stéroïde choisi parmi : la DHEA et un

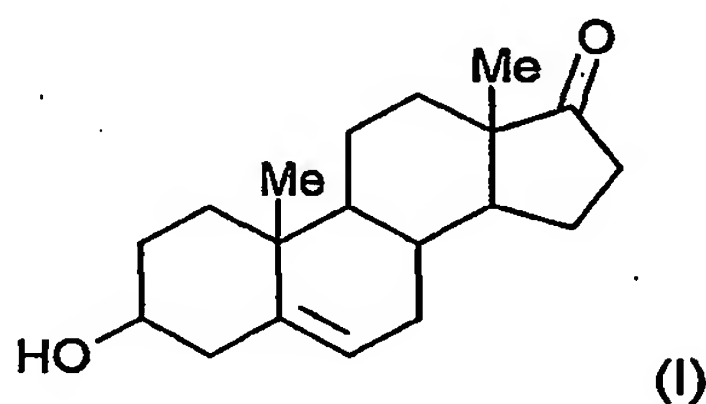
dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre le dipropylène glycol.

Elle a également pour objet un procédé de solubilisation d'au moins un stéroïde choisi
5 parmi : la DHEA et/ou un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, comprenant l'étape consistant à mélanger ledit stéroïde au dipropylène glycol.

Le mélange peut être effectué à froid, à température ambiante ou à chaud, par exemple à 75°C, généralement sous agitation.

10

La DHEA a la formule (I) suivante :



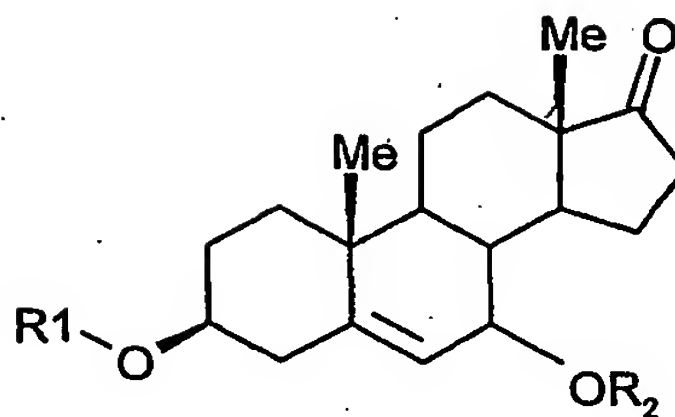
15 La DHEA utilisable selon l'invention est par exemple disponible auprès de la société AKZO NOBEL.

Par "dérivés métaboliques" de la DHEA, on entend notamment la 7 α OH-DHEA, la 7 β OH-DHEA et la 7-céto-DHEA, sans que cette liste soit limitative. La 7 α OH-DHEA est
20 préférée pour une utilisation dans la présente invention.

Par "dérivé chimique" de la DHEA, on entend en particulier les 3-alkylesters de 7-oxo DHEA et en particulier la 3 β -acétoxy-7-oxo DHEA commercialisée par la société HUMANETICS sous la dénomination commerciale 7-Keto[®].

25

D'autres dérivés chimiques de la DHEA convenant à la mise en oeuvre de la présente invention sont les dérivés de formule (1) :



(1)

dans laquelle :

5 R₁ et R₂ sont indépendamment choisis parmi :

- un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou aryle et/ou hétérocycle, ledit hétérocycle pouvant avantageusement être choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine, une pyridine ;
- 10 • un groupe alkylcarbonyle, dont la partie alkyle en C₁-C₂₄ est saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique, et éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou aryle et/ou hétérocycle, ledit hétérocycle pouvant avantageusement être choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine, une pyridine ;
- 15 • un groupe arylcarbonyle, de préférence un phénylcarbonyle, ou un groupe arylalkylcarbonyle, de préférence un benzylcarbonyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou aryle et/ou hétérocycle ;
- 20 • un groupe O=P(OH)OR' ;
- 25 • un groupe (O)₂SOR' ;

- un groupe trialkylsilyle (SiR'_3) dans lequel les 3 groupes R' peuvent être identiques ou différents ;
- un groupe carbonyloxyalkyle ($\text{R}'\text{OCO}$) ;
- un groupe carbonylaminealkyle ($\text{R}'\text{NHCO}$) ;

dans lesquels R' est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, de préférence en $\text{C}_1\text{-C}_6$, saturé ou insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement fonctionnalisé par un ou plusieurs groupes $-\text{OR}''$, $-\text{COOR}''$, halogène, $-\text{NR}''\text{R}''$; ou par un groupe aryle, de préférence un phényle, éventuellement fonctionnalisé par un ou plusieurs groupes $-\text{OR}''$, $-\text{COOR}''$, halogène ou $-\text{NR}''\text{R}''$;

R'' représentant un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle, de préférence en $\text{C}_1\text{-C}_6$, saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique,

étant entendu que dans chacun des groupes $-\text{NR}'\text{R}'$ et $-\text{NR}''\text{R}''$, les substituants R' , respectivement R'' , sont identiques ou différents.

Parmi les dérivés de formule (1), on peut citer en particulier les diesters de 7-OH-DHEA et plus préférentiellement la 3-O-acetyl-7-benzoyloxy-déhydroépiandrostérone qui est notamment disponible auprès de la société GATTEFOSSE sous la dénomination commerciale 3-acetoxy-7-benzoate DHEA.

La composition selon la présente invention renferme, comme solubilisant des stéroïdes ci-dessus, le dipropylène glycol.

Ce glycol peut être utilisé comme solvant principal, auquel cas il permet de solubiliser le stéroïde en milieu aqueux, ou comme solvant secondaire. Dans ce dernier cas, il peut être ajouté à une composition renfermant des filtres UV liposolubles ou des alcools de Guerbet comme solvants principaux, de façon à augmenter la solubilité du stéroïde dans la phase aqueuse lorsqu'il transfère vers celle-ci depuis la phase huileuse contenant le solvant principal.

Le dipropylène glycol permet donc à la fois de solubiliser le stéroïde, tel que la DHEA, et de stabiliser celui-ci vis-à-vis du mûrissement d'Ostwald.

- 5 La concentration en stéroïde dans la composition selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 20% en poids, de préférence entre 0,01 et 10% en poids, plus préférentiellement entre 0,1 et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition. En outre, la quantité pondérale de glycol selon l'invention représente avantageusement de 1 à 40 fois la quantité pondérale de stéroïde dans la
10 composition selon l'invention, c'est-à-dire qu'à titre indicatif, le glycol peut représenter de 0,01% à 50%, mieux, de 1 à 20%, du poids total de la composition.

- La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique sur la peau, notamment sous forme
15 d'une solution aqueuse, d'un gel, d'une émulsion huile-dans-eau, d'un organogel tel que décrit dans la demande FR 2 794 998, d'une émulsion sans tensioactif stabilisée par des particules polymériques (comme décrit dans la demande EP-0 864 320) ou par des particules minérales (comme décrit dans les demandes WO 00/98301, WO 00/07548, WO 00/07549 et WO 00/07550), d'une microémulsion ou d'une
20 nanoémulsion. Le contenu de ces brevets est incorporé ici par référence.

- Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un gel. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme
25 d'aérosol. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage de la peau, ou comme produit capillaire, par exemple comme shampooing ou après-shampooing.

- De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants
30 habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 %

du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse. Ces adjuvants, ainsi que leurs concentrations, doivent être tels qu'ils ne nuisent pas aux propriétés avantageuses des stéroïdes selon l'invention.

5

Lorsque la composition selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les matières grasses, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi
10 ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont de préférence présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Comme matières grasses utilisables dans l'invention, on peut utiliser les solubilisants à base de 2-alkyl alcanols et de leurs esters, les huiles et notamment les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées
20 (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras tels que l'alcool cétylique, des acides gras, des cires et des gommes et en particulier les gommes de silicone.

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par
25 exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, le stéarate de PEG-50 et le stéarate de PEG-40 ; les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle, le tristéarate de sorbitane et les stéarates de sorbitane oxyéthylénés disponibles sous les dénominations commerciales Tween® 20 ou Tween® 60, par exemple ; les alkyléthers d'alcools gras saturés ou insaturés,
30 linéaires ou ramifiés, en C₁₀-C₂₀ et de polyéthylène glycol tels que les éthers d'alcool stéarylique et de PEG disponibles sous les dénominations commerciales BRIJ 72 ou BRIJ 721, par exemple ; les alkyléthers de glycérol ou de polyols ; les alkyl- et/ou polyalkyl éthers de glucose ou de sucrose tels que les produits commercialisés sous

les dénominations CRODESTA F10, F20, F50, F70, F110 ou F160, par exemple ; et leurs mélanges.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères
5 carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères
d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes
naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles
modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras et la silice
hydrophobe.

10

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, la composition pourra contenir,
outre le dipropylène glycol, au moins un autre (poly)alkylène glycol et/ou un ester de
(poly)alkylène glycol.

15 Comme exemples d'autres alkylène glycols, on peut citer l'éthylène glycol, le propylène
glycol, le butylène glycol et le pentylène glycol, l'hexylène glycol.

Comme exemples d'autres polyalkylène glycols, on peut citer le polyéthylène glycol
comprenant de 2 à 20 motifs d'éthylène glycol.

20

Enfin, comme esters de (poly)alkylène glycols, on peut citer les mono-, di- et triesters
d'acide en C₁-C₈ et d'alkylène glycol, tels que l'acétate de propylène glycol.

La composition selon l'invention trouve en particulier une application dans la prévention
25 et le traitement des signes du vieillissement chronologique ou actinique.

La présente invention concerne donc également l'utilisation cosmétique de la
composition mentionnée ci-dessus pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement
cutané chronologique ou actinique.

30

Elle concerne en particulier l'utilisation cosmétique de cette composition pour prévenir
ou traiter la perte de fermeté de la peau et/ou le teint terne et/ou la dilation des pores
et/ou les troubles de pigmentation de la peau ou des cheveux.

L'invention concerne également l'utilisation cosmétique de cette composition pour prévenir ou traiter l'hyperséborrhée et/ou les imperfections liées à l'hyperséborrhée et/ou les pellicules et/ou la chute des cheveux.

- 5 L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral, sauf indication contraire.

EXEMPLES

10

Exemple 1 : solubilisation de la DHEA

- La solubilité de la DHEA a été évaluée à température ambiante dans différents solvants. Pour ce faire, la DHEA a été dispersée, en excès, dans le solvant concerné, 15 préalablement porté à 60°C. Cette température a été maintenue pendant une heure sous agitation au barreau magnétique. La suspension a ensuite été ramenée à température ambiante (25°C). Après 24 heures, la suspension a été centrifugée pour éliminer les cristaux de DHEA non solubilisée. Le surnageant a été prélevé et on a contrôlé en microscopie optique en polarisation croisée l'absence de cristaux de DHEA. 20 Ce surnageant a ensuite été analysé par HPLC. On considère que la quantité de DHEA détectée correspond à la solubilité maximale de celle-ci dans le solvant concerné.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau ci-dessous.

Solvant	Solubilité de la DHEA (% en poids)
Glycérol	0,15 %
Sorbitol	0,05 %
PEG-400	3,67 %
Propylène glycol	5,88 %
Dipropylène glycol	10,48 %

25

Il ressort donc clairement de ce Tableau que le dipropylène glycol est un bien meilleur solvant de la DHEA que les solvants classiquement utilisés dans les domaines

cosmétique et pharmaceutique, tels que le glycérol et le sorbitol, et même que d'autres (poly)alkylène glycols tels que le polyéthylène glycol (400 OE) et le propylène glycol.

Exemple 2 : composition cosmétique

5 *Phase A*

Stéarate de glycérol	2,5 %
Stéarate de polyéthylène glycol (8 OE)	2,5 %
Acide stéarique	1,0 %
Conservateur	0,1 %
10 Hexyl dodécanol	8,0 %
Triglycérides d'acides caprylique/caprique	15 %
DHEA	1 %

Phase B

15 Triéthanolamine	0,25 %
Conservateur	0,2 %
Dipropylène glycol	10 %
Eau distillée	qsp 100 %

20 *Phase C*

Carbomer	0,3 %
Eau distillée	14,95 %
Neutralisant	0,25 %

- 25 La composition ci-dessus peut être préparée de la manière suivante. La phase A et la phase B sont portées à 75°C, séparément. La phase B est introduite dans la phase A sous agitation rotor-stator type Moritz. La température est maintenue à 75°C. Après 30 mn d'agitation, on effectue trois passages à l'homogénéisateur haute pression, entre 200 b et 900 b. La suspension est ensuite ramenée à température ambiante avant que
- 30 la phase C soit dispersée à l'aide d'une défloculeuse. On obtient une émulsion blanche de type huile-dans-eau renfermant des oléosomes de DHEA.

Cette composition peut être utilisée pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané tels que les rides et ridules et le relâchement cutané.

Exemple 3 : composition cosmétique

- 5 On prépare, de façon classique pour l'homme du métier, une lotion ayant la composition suivante :

	3 β -acétoxy-7-oxo DHEA	1	%
	Dipropylène glycol	25	%
10	Propylène glycol	20	%
	Glycérol	30	%
	Eau distillée	100	%

- 15 Cette lotion peut être utilisée, notamment, pour atténuer les taches pigmentaires sur les mains et le décolleté.

Exemple 4 : composition cosmétique

- 20 On prépare, de la même manière que la composition de l'Exemple 2, une émulsion ayant la composition suivante :

Phase A :

	Distéarate de diglycérol	2,4	%
25	Stéarate de sorbitane (4OE)	2,1	%
	Sel monosodique d'acide N Stéaroyl L glutamique	0,7	%
	Alcool céto-stéarylique	1	%
	Vaseline	2	%
	Heptanoate de stéaryle	5	%
30	Stéarate d'isocétyle	8	%
	Octyl dodécanol	8	%
	Triglycérides caprique -caprylique	5	%
	Cyclopentasiloxane	5	%
	7OH-DHEA	0,8	%

Phase B

	Dipropylène glycol	25	%
	Conservateurs	1	%
5	Eau distillée	25	%

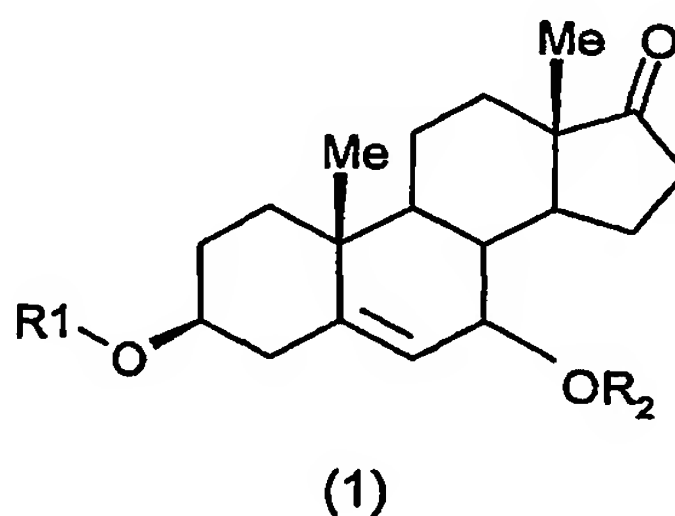
Phase C

	Carbomer	0,2	%
	Triéthanolamine	0,1	%
10	Eau		

Cette composition convient bien aux peaux très sèches.

REVENDICATIONS

1. Composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un stéroïde choisi parmi : la DHEA et un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre le dipropylène glycol.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit stéroïde est la DHEA.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé métabolique de DHEA est choisi parmi : $7\alpha\text{OH-DHEA}$, la $7\beta\text{OH-DHEA}$ et la 7-céto-DHEA.
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique de DHEA est un 3-alkylester de 7-oxo DHEA.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique de DHEA est la $3\beta\text{-acétoxy-7-oxo DHEA}$.
6. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique de la DHEA est représenté par la formule (1) :



dans laquelle :

R_1 et R_2 sont indépendamment choisis parmi :

- un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_{12}$, saturé ou insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes, et éventuellement substitué

par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou aryle et/ou hétérocycle, ledit hétérocycle pouvant avantageusement être choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine,
5 une pyridine ;

• un groupe alkylcarbonyle, dont la partie alkyle en C₁-C₂₄ est saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique, et éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène
10 et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou aryle et/ou hétérocycle, ledit hétérocycle pouvant avantageusement être choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine, une pyridine ;

• un groupe arylcarbonyle, de préférence un phénylcarbonyle, ou un groupe arylalkylcarbonyle, de préférence un benzylcarbonyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène
15 et/ou aryle et/ou hétérocycle ;

• un groupe O=P(OH)OR' ;

20 • un groupe (O)₂SOR' ;

• un groupe trialkylsilyle (SiR'₃) dans lequel les 3 groupes R' peuvent être identiques ou différents ;

25 • un groupe carbonyloxyalkyle (R'OCO) ;

• un groupe carbonylaminealkyle (R'NHCO) ;

dans lesquels R' est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂,
30 de préférence en C₁-C₆, saturé ou insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement fonctionnalisé

par un ou plusieurs groupes -OR", -COOR", halogène, -NR"R"; ou par un groupe aryle, de préférence un phényle, éventuellement fonctionnalisé par un ou plusieurs groupes -OR", -COOR", halogène ou -NR"R" ;

R" représentant un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle, de préférence en C₁-C₆,
5 saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique,

étant entendu que dans chacun des groupes -NR'R' et -NR"R", les substituants R', respectivement R", sont identiques ou différents.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le dérivé chimique de
10 la DHEA est la 3-O-acetyl-7-benzoyloxy-déhydroépiandrostérone.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 5% en poids de stéroïde, par rapport au poids total de la composition.

15

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la quantité pondérale de glycol représente de 1 à 40 fois la quantité pondérale de stéroïde dans la composition.

20

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le glycol représente de 1 à 20% du poids total de la composition.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce
25 qu'elle renferme en outre au moins un autre (poly)alkylène glycol et/ou un ester de (poly)alkylène glycol.

12. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané chronologique ou
30 actinique.

13. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour prévenir ou traiter la perte de fermeté de la peau et/ou le teint terne et/ou la dilation des pores et/ou les troubles de pigmentation de la peau ou des cheveux.
- 5 14. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour prévenir ou traiter l'hyperséborrhée et/ou les imperfections liées à l'hyperséborrhée et/ou les pellicules et/ou la chute des cheveux.
- 10 15. Procédé de solubilisation d'au moins un stéroïde choisi parmi : la DHEA et/ou un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, comprenant l'étape consistant à mélanger ledit stéroïde à au moins un glycol choisi parmi l'hexylène glycol et le dipropylène glycol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/02570

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 63974 A (ENDORECHERCHEINC.) 16 December 1999 (1999-12-16) page 70; example A ---	1-15
A,P	EP 1 172 094 A (L'OREAL) 16 January 2002 (2002-01-16) claims 1-18; example 3 ---	1-15
A	US 6 187 955 B1 (NAGAI ET AL.) 13 February 2001 (2001-02-13) the whole document ---	1-15
A	EP 0 679 392 A (LABORATOIRE L. LAFON) 2 November 1995 (1995-11-02) the whole document ---	1-15
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2002

Date of mailing of the international search report

27/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/FR 02/02570

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 955 455 A (LABRIE) 21 September 1999 (1999-09-21) the whole document ---	1-15
A	EP 0 693 292 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 24 January 1996 (1996-01-24) claims 1,4-8 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 02/02570

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplementary sheet (further information continued from) PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

The current Claims 1-15 relate to a very large number of compositions. Indeed, the large number of variables they contain result in claims that lack clarity to such an extent that it appears impossible to carry out a reasonable search covering the subject matter thereof. Expressions such as "DHEA and a metabolic or chemical derivative thereof", and "7-oxo-DHEA 3-alkylester" cover a very large number of different compounds with a sterol structure.

Similarly, the chemical derivatives having the chemical structure shown in Claim 6 are not supported by the examples.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims that are directed to a clear, supported and sufficiently disclosed subject matter, i.e. the examples and compounds cited in the description and the claims, and within the general spirit of the invention.

Claims for which an incomplete search has been carried out: 2-3, 5, 7

Claims for which a complete search has been carried out: 1, 4, 6, 8-15.

The applicant is advised that claims or parts of claims directed to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is also advised that, in its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This will apply whether or not the claims have been amended after receipt of the international search report or in the course of any procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No
PCT/FR 02/02570

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9963974	A	16-12-1999	US 6465445 B1	15-10-2002
			AU 4253099 A	30-12-1999
			BR 9911116 A	28-02-2001
			CA 2334577 A1	16-12-1999
			WO 9963974 A2	16-12-1999
			CN 1312718 T	12-09-2001
			EP 1083905 A2	21-03-2001
			HU 0103345 A2	28-02-2002
			JP 2002517433 T	18-06-2002
			NO 20006254 A	01-02-2001
			PL 345887 A1	14-01-2002
			TR 200100551 T2	23-07-2001
			TR 200103453 T2	21-06-2002
			TR 200103454 T2	21-06-2002
			TR 200103455 T2	21-06-2002
			TR 200103456 T2	21-06-2002
EP 1172094	A	16-01-2002	FR 2811563 A1	18-01-2002
			EP 1172094 A1	16-01-2002
			JP 2002080341 A	19-03-2002
			US 2002064540 A1	30-05-2002
US 6187955	B1	13-02-2001	JP 3018137 B2	13-03-2000
			JP 8092054 A	09-04-1996
			JP 8109166 A	30-04-1996
			CN 1127249 A , B	24-07-1996
			DE 19527313 A1	01-02-1996
			JP 2853020 B2	03-02-1999
			JP 9095477 A	08-04-1997
			US 5723133 A	03-03-1998
EP 679392	A	02-11-1995	FR 2719220 A1	03-11-1995
			AT 210430 T	15-12-2001
			AU 680731 B2	07-08-1997
			AU 1767595 A	16-11-1995
			CA 2148112 A1	30-10-1995
			DE 69524470 D1	24-01-2002
			DE 69524470 T2	23-05-2002
			DK 679392 T3	08-04-2002
			EP 0679392 A1	02-11-1995
			ES 2169746 T3	16-07-2002
			HU 75251 A2	28-05-1997
			JP 2740465 B2	15-04-1998
			JP 8059456 A	05-03-1996
			KR 233770 B1	01-12-1999
			NZ 272014 A	26-05-1997
			PT 679392 T	31-05-2002
			TW 448050 B	01-08-2001
			US 2002111387 A1	15-08-2002
			ZA 9503392 A	28-10-1996
US 5955455	A	21-09-1999	AU 686120 B2	05-02-1998
			AU 5388494 A	28-07-1994
			AU 5855794 A	15-08-1994
			CA 2154161 A1	04-08-1994
			WO 9416709 A2	04-08-1994
			CN 1116823 A	14-02-1996
			CZ 9501565 A3	13-12-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/02570

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5955455	A	EP 0680327 A1	08-11-1995
		FI 953017 A	19-06-1995
		HU 73241 A2	29-07-1996
		JP 8505629 T	18-06-1996
		NO 952417 A	16-06-1995
		NO 20003545 A	16-06-1995
		NO 20003546 A	16-06-1995
		NO 20003547 A	16-06-1995
		NO 20003549 A	16-06-1995
		NO 20024189 A	16-06-1995
		NZ 250712 A	26-11-1996
		SK 77995 A3	09-04-1997
		US 5776923 A	07-07-1998
		US 5843932 A	01-12-1998
		US 5798347 A	25-08-1998
		US 5854229 A	29-12-1998
		US 5728688 A	17-03-1998
		US 5824671 A	20-10-1998
		US 5872114 A	16-02-1999
		US 5837700 A	17-11-1998
		US 5948434 A	07-09-1999
		US 5922700 A	13-07-1999
		US 5780460 A	14-07-1998
		US 5807849 A	15-09-1998
		ZA 9400372 A	19-07-1995
EP 693292	A	24-01-1996	
		GB 2291348 A	24-01-1996
		AT 209510 T	15-12-2001
		AU 696405 B2	10-09-1998
		AU 2492895 A	01-02-1996
		BR 9503349 A	27-02-1996
		CA 2153947 A1	19-01-1996
		DE 69524152 D1	10-01-2002
		DE 69524152 T2	16-05-2002
		EP 0693292 A1	24-01-1996
		FI 953453 A	19-01-1996
		JP 8187280 A	23-07-1996
		NO 952824 A	19-01-1996
		SG 33420 A1	18-10-1996
		TW 443932 B	01-07-2001
		US 5693624 A	02-12-1997
		ZA 9505607 A	06-01-1997

De: Internationale No
PCT/FR 02/02570

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ☐ Internationale No
PCT/FR 02/02570

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 955 455 A (LABRIE) 21 septembre 1999 (1999-09-21) le document en entier ---	1-15
A	EP 0 693 292 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 24 janvier 1996 (1996-01-24) revendications 1,4-8 -----	1-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

demande internationale n°
PCT/FR 02/02570

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} — se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} — se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} — sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os} —
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os} —

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-15 ont trait à une très grande variété de compositions. En fait les revendications contiennent tant de variables que le manque de clarté est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible. Les expressions "DHEA et un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci" et "3-alkylester de 7-oxo DHEA" représentent un nombre très important de composés différents présentant une structure stéroïdique. De même les dérivés chimiques représentés par la structure chimique de la revendication 6 ne sont pas supportés par des exemples.

Par conséquent la recherche a été effectuée pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les exemples et les composés cités dans la description et les revendications, et dans l'esprit général de l'invention.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 2-3,5,7

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1,4,6,8-15

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. Internationale No
PCT/FR 02/02570

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9963974	A	16-12-1999	US 6465445 B1	15-10-2002
			AU 4253099 A	30-12-1999
			BR 9911116 A	28-02-2001
			CA 2334577 A1	16-12-1999
			WO 9963974 A2	16-12-1999
			CN 1312718 T	12-09-2001
			EP 1083905 A2	21-03-2001
			HU 0103345 A2	28-02-2002
			JP 2002517433 T	18-06-2002
			NO 20006254 A	01-02-2001
			PL 345887 A1	14-01-2002
			TR 200100551 T2	23-07-2001
			TR 200103453 T2	21-06-2002
			TR 200103454 T2	21-06-2002
			TR 200103455 T2	21-06-2002
			TR 200103456 T2	21-06-2002
EP 1172094	A	16-01-2002	FR 2811563 A1	18-01-2002
			EP 1172094 A1	16-01-2002
			JP 2002080341 A	19-03-2002
			US 2002064540 A1	30-05-2002
US 6187955	B1	13-02-2001	JP 3018137 B2	13-03-2000
			JP 8092054 A	09-04-1996
			JP 8109166 A	30-04-1996
			CN 1127249 A , B	24-07-1996
			DE 19527313 A1	01-02-1996
			JP 2853020 B2	03-02-1999
			JP 9095477 A	08-04-1997
			US 5723133 A	03-03-1998
EP 679392	A	02-11-1995	FR 2719220 A1	03-11-1995
			AT 210430 T	15-12-2001
			AU 680731 B2	07-08-1997
			AU 1767595 A	16-11-1995
			CA 2148112 A1	30-10-1995
			DE 69524470 D1	24-01-2002
			DE 69524470 T2	23-05-2002
			DK 679392 T3	08-04-2002
			EP 0679392 A1	02-11-1995
			ES 2169746 T3	16-07-2002
			HU 75251 A2	28-05-1997
			JP 2740465 B2	15-04-1998
			JP 8059456 A	05-03-1996
			KR 233770 B1	01-12-1999
			NZ 272014 A	26-05-1997
			PT 679392 T	31-05-2002
			TW 448050 B	01-08-2001
			US 2002111387 A1	15-08-2002
			ZA 9503392 A	28-10-1996
US 5955455	A	21-09-1999	AU 686120 B2	05-02-1998
			AU 5388494 A	28-07-1994
			AU 5855794 A	15-08-1994
			CA 2154161 A1	04-08-1994
			WO 9416709 A2	04-08-1994
			CN 1116823 A	14-02-1996
			CZ 9501565 A3	13-12-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De Internationale No
PCT/FR 02/02570

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5955455	A	EP 0680327 A1	08-11-1995
		FI 953017 A	19-06-1995
		HU 73241 A2	29-07-1996
		JP 8505629 T	18-06-1996
		NO 952417 A	16-06-1995
		NO 20003545 A	16-06-1995
		NO 20003546 A	16-06-1995
		NO 20003547 A	16-06-1995
		NO 20003549 A	16-06-1995
		NO 20024189 A	16-06-1995
		NZ 250712 A	26-11-1996
		SK 77995 A3	09-04-1997
		US 5776923 A	07-07-1998
		US 5843932 A	01-12-1998
		US 5798347 A	25-08-1998
		US 5854229 A	29-12-1998
		US 5728688 A	17-03-1998
		US 5824671 A	20-10-1998
		US 5872114 A	16-02-1999
		US 5837700 A	17-11-1998
		US 5948434 A	07-09-1999
		US 5922700 A	13-07-1999
		US 5780460 A	14-07-1998
		US 5807849 A	15-09-1998
		ZA 9400372 A	19-07-1995
EP 693292	A	24-01-1996	
		GB 2291348 A	24-01-1996
		AT 209510 T	15-12-2001
		AU 696405 B2	10-09-1998
		AU 2492895 A	01-02-1996
		BR 9503349 A	27-02-1996
		CA 2153947 A1	19-01-1996
		DE 69524152 D1	10-01-2002
		DE 69524152 T2	16-05-2002
		EP 0693292 A1	24-01-1996
		FI 953453 A	19-01-1996
		JP 8187280 A	23-07-1996
		NO 952824 A	19-01-1996
		SG 33420 A1	18-10-1996
		TW 443932 B	01-07-2001
		US 5693624 A	02-12-1997
		ZA 9505607 A	06-01-1997